

令和元年6月6日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K00910

研究課題名(和文) 高塩食負荷高血圧症における血管弾性線維構造の破綻と減塩食の効果

研究課題名(英文) Degeneration of elastic fiber architecture of blood vessels in high salt induced hypertension and effect of decrease of salt.

研究代表者

大塚 愛二 (Ohtsuka, Aiji)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：50168986

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：血管は、内膜・中膜・外膜の3層構造からなっています。特に中膜には平滑筋と弾性線維が多く、血管径を調節し血圧のコントロールに重要な働きをしています。この研究では、高塩食高血圧のときに弾性線維がどのように変化するかを、最新の走査電子顕微鏡技術で観察しました。高血圧になると心臓の冠状動脈で細動脈に至るまで弾性線維密度が増え、高血圧における冠循環やその病態との関連が示唆されました。減塩の効果については、なお検討中です。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、血管壁の弾性線維構造については、太い動脈についてのみ知られていたが、細い血管ではその立体構造は観察されていない。この研究は、細い血管まで見る技術を駆使して観察したところ、高血圧が弾性線維構造に影響することが判明しました。心疾患は日本人の死因の第2位を占めていますが、この研究は、将来の冠状動脈疾患(狭心症や心筋梗塞)の病態の解明と治療に貢献すると考えられます。

研究成果の概要(英文)：The structure of the blood vessel consists of a three-layer structure of the intima, media and adventitia from inside to outside. In particular, the tunica media has many smooth muscles and elastic fibers, and it plays an important role in regulating diameter of blood vessel and controlling blood pressure. In this study, we observed how the elastic fiber network changes in high blood pressure using the latest scanning electron microscopy technology. In hypertension induced by high salt diet, it has been shown to increase in the elastic fibers density of the coronary arteries, including arterioles, in the heart, suggesting an association with coronary circulation and its pathogenesis in coronary disorders. Effect of decrease of salt in diet is still under research.

研究分野：解剖学

キーワード：高血圧 冠状動脈 弾性線維 走査電子顕微鏡 血管鑄型樹脂注入後消化法 ラット

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

動脈硬化症は、高血圧症、高脂血症、高血糖など食生活の影響を強く受け発症する疾患である。動脈硬化が進行すると脳血管障害・心疾患を発症し、これらは日本人3大死因のうちの2つに挙げられる。進行した動脈硬化症を改善することは難しく、初期段階で予防・改善することが重要になる。そのため食事コントロール・投薬を中心とした生活習慣の是正が行われている。

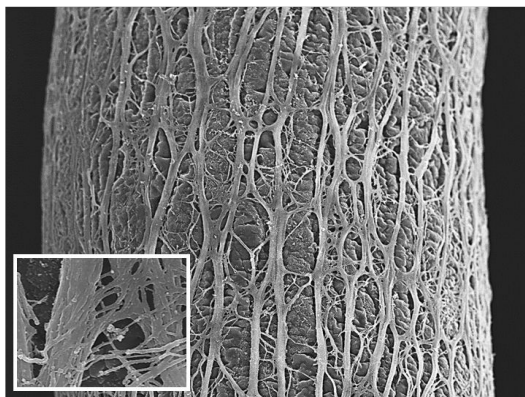
実際に、**高血圧症により血管弾性は低下**し(Cernes R, 2008)、食生活を改善し血圧を低下させると血管弾性は改善する。そのため盛んに塩分制限や服薬による血圧コントロールが行われている(日本高血圧治療ガイドライン 2004)。

しかしその血管弾性については問題点や疑問点が多い。

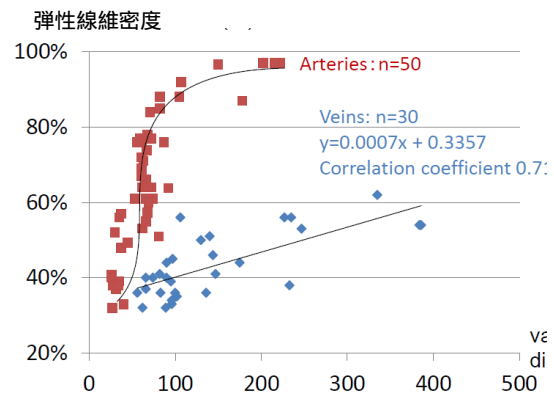
- ・まずそもそも血管弾性とは何なのか？
- ・その血管弾性の低下・改善は組織学的に何を意味するのか？
- ・石灰化や線維化以外にも血管弾性を変化させる組織学的要素はあるのか？
- ・血圧コントロールにより、血管弾性は組織学的にも改善しているのか？

ここで我々は、弾性線維に着目し研究を行っている。弾性線維とは‘組織に弾性を与える’線維あり、肺・血管・皮膚など弾性を必要とする組織に多く含まれ、ネットワーク構造により弾性を発揮している。これは日焼けや、タバコなど炎症により、断裂が生じ、皮膚の老化や肺気腫を引き起こす。血管系においても、持続的な高血圧症は、弾性線維を断裂することが示されている。しかし断裂が生じることは分かっているが、弾性線維ネットワークまで解析するすべはなく、全体像は不明であった。

そこで我々は平成 22-25 基盤研究 C に採択され、**容易かつ連続して弾性線維ネットワークを可視化する技術**を開発し、正常ラットにおける弾性線維ネットワークをすべてのレベルの血管で解析し、その構造は循環動態に関係して構築されていることを明らかにした (Shinaoka A, Ohtsuka A, 2013, 下図)。



細動脈の弾性線維構造(左下 一部拡大)
樹脂の周囲のメッシュ状の構造物として観察される。



血管直径と弾性線維ネットワーク密度の関係
直径に応じて密度は決定している

2. 研究の目的

このように我々は、弾性線維ネットワーク構造を解析する方法を手に入れたが、次に塩分食負荷による高血圧モデル、さらに血圧を改善させたモデルで、血管弾性の意味・弾性低下時のネットワーク構造の変化、その再生する条件などを解析する。

食塩負荷高血圧時の弾性線維ネットワーク断裂の詳細

高血圧時の弾性線維ネットワーク断裂の微細な変化を明らかにするだけでなく、それをどの細胞が、どの酵素を用いて断裂するのかを明らかにする。予備実験では高血圧症で抵抗血管の弾性線維が微小に断裂することを確認している(図1)。

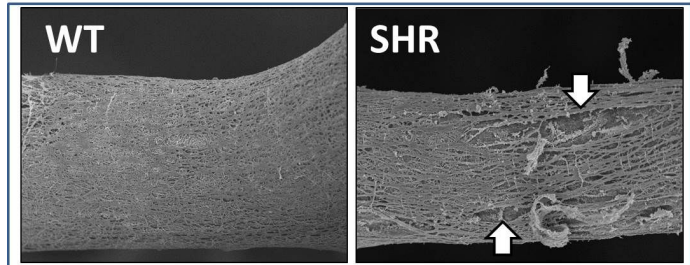


図1. Wild type(WT)に比べ、高血圧ラット(SHR)は弾性板の密度が疎で、断裂部(⇒)が多く観察された。

弾性線維ネットワーク断裂と血管弾性の関係

弾性線維ネットワーク断裂が実際の血管壁弾性をどれだけ低下させるのか、血管弾性を計測し、弾性線維変化の関係を明らかにする。

高血圧症改善時の弾性線維ネットワーク再生の詳細

断裂した弾性線維ネットワーク構造が、降圧によりどのように再生されるのか、その形態学的な詳細、血管弾性の変化、再生されるための最適な条件を明らかにする。さらに、進行した動脈硬化症病変部でも弾性線維再生が行われるか検討する。予備実験で断裂部には再生した微小な弾性線維が出現することを確認している(図2)。

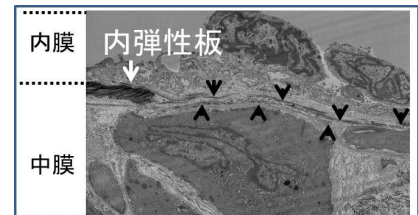
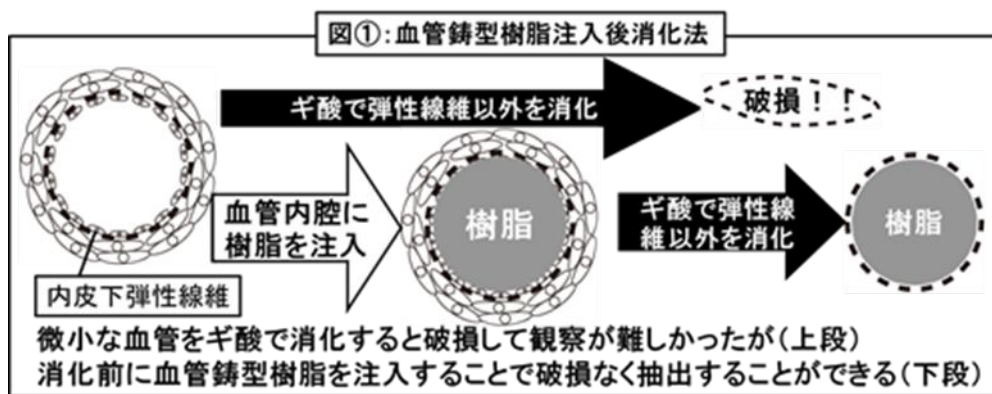


図2. 断裂部透過型電子顕微鏡写真
断裂部の再生弾性線維 (arrow head)

3. 研究の方法

高血圧モデルラットとして SHR ラットおよび腎動脈結紮ラットを用いた。本動物実験は岡山大学動物実験倫理委員会の承認を受けている。

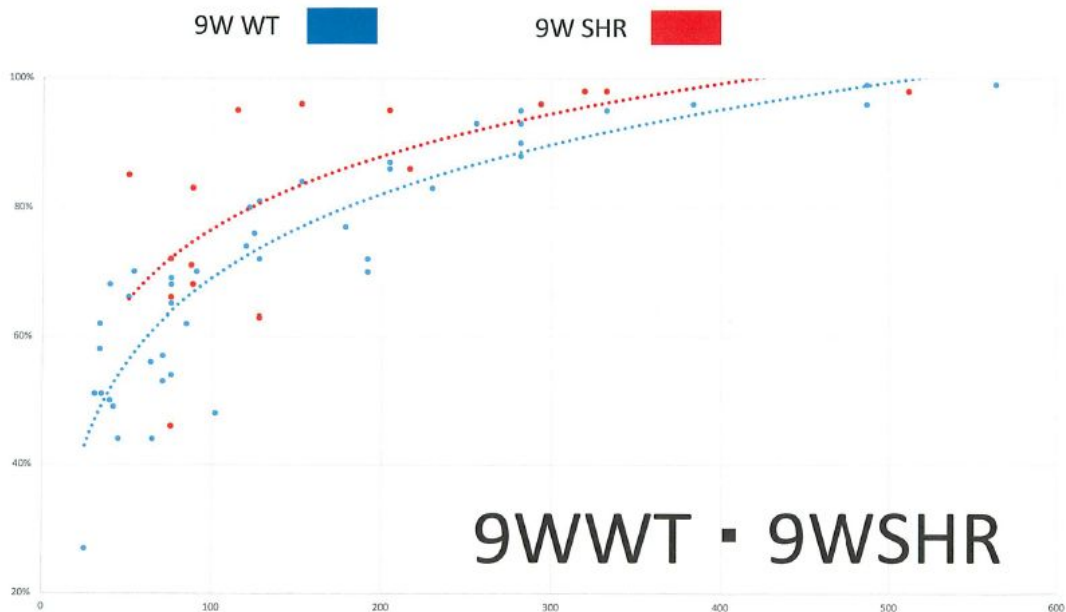
血管壁弾性線維の観察は、我々の開発した血管鑄型樹脂注入後消化法を用いた (Shinaoka ら、2013)(下図参照)。



当初、一般の末梢血管でこの研究を実施する方向であったが、高血圧の病態と密接に関係のある心臓の冠状動脈を観察対象としていくほうがより臨床的には意義深いと考えられ、まず冠状動脈の観察を実施することとした。

4. 研究成果

心臓の冠状動脈でどのような弾性線維ネットワークが見られるかをまず確認した。ラットの心臓の冠状動脈において、血管鑄型樹脂注入後蟻酸消化法により弾性線維ネットワークを残し、走査型電子顕微鏡で観察した。冠状動脈の枝と下腹壁動脈の枝の弾性線維ネットワークは、基本的に似ており、幹の部分では板状に小孔が散在するいわゆる弾性板の構造を示していた。末梢に向かうにつれて小孔が拡大し、直径 100 μm 前後で網目状となった。さらに細動脈レベルでは弾性線維は疎になり、編み目が粗くなっていき、ついに毛細血管へと移行していた。弾性線維分布密度と血管径の関係を調査したところ、冠状動脈では加齢に伴い 100 ~ 200 μm の動脈で弾性線維密度が低いことが明らかとなった。高血圧症モデルラット（高塩食 SHR）では、細動脈において弾性線維ネットワークの一部が微小に断裂していることを確認した。密度と血管径の関係を SHR ラット（9 ~ 15 週令）において対照群と比較した。直径 100 ~ 300 μm の細動脈で、弾性線維密度が著明に増加していた。また、腎動脈結紮高血圧ラットにおいても同様に、直径 100 ~ 300 μm の細動脈で明らかな弾性線維密度の増加が認められた（下図参照）。



このことは、高塩食により高血圧となって拡張期血圧が上昇したため、冠状動脈の圧負荷が変化し、弾性線維網の密度に影響が現れたと考えられる。細動脈の平滑筋と弾性線維は、冠循環動態に大きな影響を及ぼす構造で、弾性線維密度の増大は、血圧上昇によると考えられるが、因果関係についてはさらに今後の検討が必要と思われる。

また、当初研究計画では、減塩食による効果を見る予定であったが、未だそこまで進捗していない。今後、研究を進めていく予定である。

5. 主な発表論文等

なし

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：品岡玲

ローマ字氏名：SHINAOKA, Akira

所属研究機関名：岡山大学

部局名：医歯薬学総合研究科

職名：助教

研究者番号（8桁）：90724500

(2)研究協力者

研究協力者氏名：檜崎正博

ローマ字氏名：NARASAKI, Masahiro

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。